

Ефективність агоністів PPARs глітазонів, фібратів, сартанів та селективних модуляторів у зниженні серцево-судинного ризику при ожирінні



**О.Я. Бабак¹,
Г.Д. Фадєєнко²,
Н.О. Кравченко²,
Н.В. Ярмиш¹**

Ключові слова:

інсулінорезистентність, артеріальна гіпертонія, ожиріння, атеросклероз, глітазони, глітазари, сартани, селективні модулятори PPARs.

Останні два десятиріччя особлива увага приділяється дослідженням факторів серцево-судинного ризику та порушенням, характерним для метаболічного синдрому (МС), що збільшують ризик розвитку цукрового діабету 2 типу (ЦД2) та серцево-судинних захворювань (ССЗ) [29]. МС удвічі збільшує серцево-судинний ризик і у п'ять разів ризик ЦД2 [5]. До клінічних ознак МС належать резистентність до інсуліну (ІР) / гіперінсулінемія (з та без гіперглікемії), центральне ожиріння, атерогенна дисліпідемія (ДЛП), гіпертензія, субклінічне запалення, підвищення протромботичних та антифібринолітичних факторів [18]. Приблизно в четвертій частини дорослого населення США відзначають ознаки МС, у віці 50 років — майже в половини [34]. Епідеміологічні дані інших країн (Бразилія, Китай, Фінляндія, Франція, Іран, Греція, Корея, Індія, країни Латинської Америки, Туреччина, Сінгапур) також свідчать, що 16–41 % дорослого населення мають ознаки МС [47]. В Україні залежно від регіону поширеність МС складає 20–35 %, спостерігається зростання випадків ожиріння у дітей і підлітків. Згідно з даними ВООЗ, у різних країнах світу на ЦД2 страждає близько 112 млн чоловік, серед осіб старшого віку (понад 65 років) захворюваність на діабет досягає близько 20 % і ще у 10 % наявний прихований діабет [4].

Ожиріння та кардіометаболічний синдром

Абдомінально-вісцеральне ожиріння розглядають як один із ключових компонентів МС і прогресування ІР та пов'язаних із нею метаболічних порушень. Жирова тканина — це не тільки пасивне депо — «акумулятор енергії», а й активний ауто-, пара- й ендокринний орган, здатний синтезувати й вивільняти у кров різні біологічно активні речовини пептидної й непептидної природи, що грають важливу роль у функціях різних систем, зокрема й серцево-судинної (рис. 1) [30].

Надмірна вага, особливо збільшення вісцеральної жирової маси, пов'язана з атерогенним ліпідним профілем, гіперурікемією й порушеннями в системі згортання крові. Ці порушення тривалий час перебігають безсимптомно, задовго до клінічного вияву артеріальної гіпертонії (АГ), ЦД2 та атеросклерозу (АС) [30]. Збільшення маси тіла за рахунок вісцеральної жирової тканини значною мірою пов'язане з розвитком АГ і низки інших метаболічних чинників ризику ССЗ. Залежність між ожирінням і АГ була підтверджена у Фремінгемсько-

¹ Харківський медичний національний університет

² ДУ «Інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Бабак Олег Якович, д. мед. н., проф.

61039, м. Харків, просп. Постишева, 2а
Тел. (057) 370-20-24
E-mail: info@therapy.gov.ua

Стаття надійшла до редакції
10 травня 2012 р.

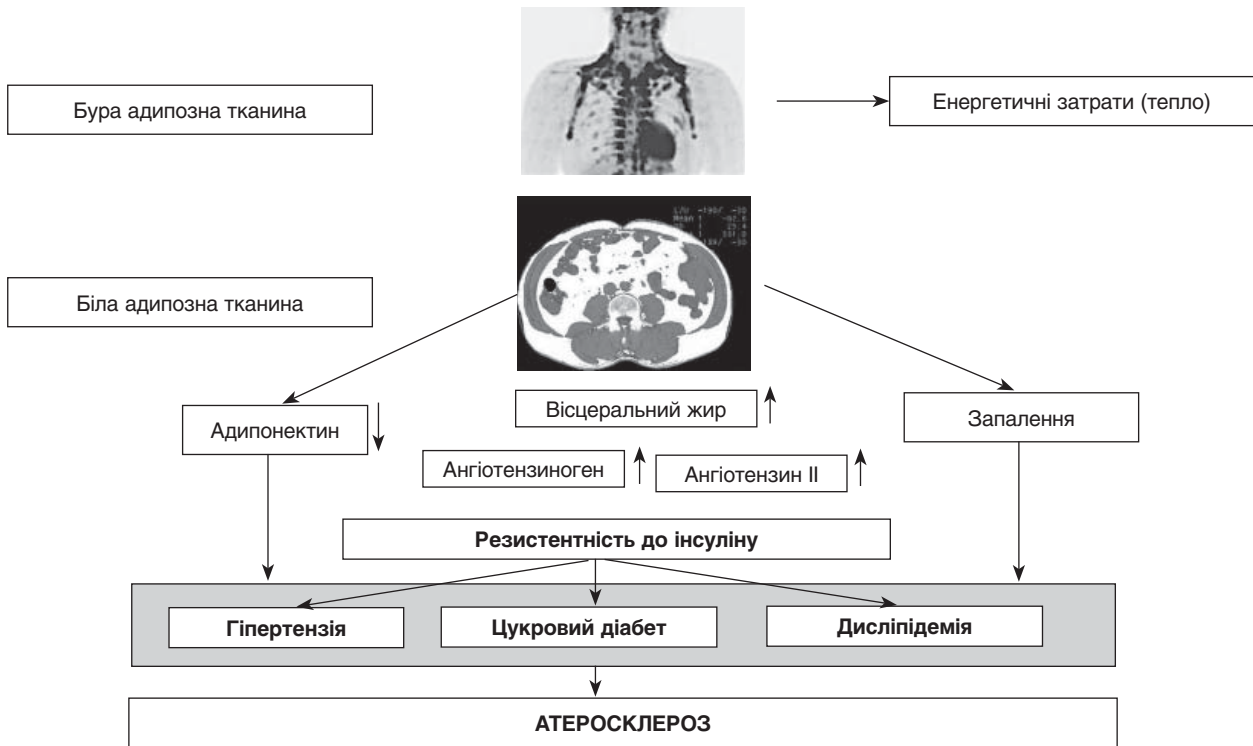


Рис. 1. Зв'язок вісцерального ожиріння із серцево-судинним ризиком [30]

му дослідженні (Framingham Heart Study), яке показало, що зі збільшенням маси тіла значно частішають випадки АГ серед різних вікових груп населення обох статей. Близько 70 % випадків уперше виявленої АГ асоціювалися зі збільшенням ваги або з ожирінням [38].

Вісцеральні адипоцити більш ліполітично чутливі, ніж адипоцити іншої локалізації, і мають наймобільнішу систему вивільнення в плазму крові вільних жирних кислот (ВЖК), підвищення рівня яких у портальному й системному кровообігу викликає порушення вуглеводного й ліпідного обміну, а також зміни в системі фібринолізу й функцій ендотелію. Надмірна кількість ВЖК у крові слугує джерелом накопичення тригліцеридів (ТГ) і продуктів неокислювального метаболізму ВЖК у скелетних і серцевої м'язів і стає причиною порушення залежної від інсуліну утилізації глюкози в цих тканинах. ВЖК токсично впливають на β -клітини підшлункової залози (ефект ліпотоксичності) [33].

Гормональні порушення, що супроводжують абдомінальне ожиріння (збільшення секреції кортизолу і статевих стероїдів), посилюють ІР. Сама жирова тканина, виконуючи ендокринну й паракринну функції, вивільняє речовини, що зменшують чутливість тканин до інсуліну: фактор некрозу пухлини-альфа (ФНП- α), лептин, резистин, ліпін та ін. Знижується секреція ади-

понектину, який має властивості підвищувати чутливість тканин до інсуліну (рис. 1) [16, 22].

АГ, дисліпідемія, гіперінсулінемія та надлишок вісцеральної жирової тканини пов'язані складними реципрокними молекулярними взаємодіями. Логічно очікувати, що вплив на окремі ланки цих взаємопов'язаних систем приведе до численних корегувальних ефектів.

Головними регуляторами метаболізму глюкози, жирних кислот (ЖК) і ліпопротеїнів, балансу енергії, проліферації та диференціювання адипоцитів, запалення й АС розглядають ядерні рецептори, що активуються проліфератором пероксисом (PPARs) [9, 20, 41]. Будь-які порушення регуляції цих метаболічних шляхів можуть призвести до ожиріння, діабету і ССЗ. PPARs також постають важливими молекулярними мішенями для розробки нових більш ефективних PPAR-модулювальних препаратів. Комбінована терапія агоністами PPARs, блокаторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) і фібратами може знижувати кардіометаболічний ризик через окремі специфічні та загальні механізми.

Ендогенні та екзогенні ліганди/агоністи PPARs, метаболічні ефекти

У тварин і в людини визначають три типи ядерних рецепторів PPARs — PPAR α , PPAR β/δ і PPAR γ , що кодуються генами PPARA, PPARD, PPARG. PPAR α експресується в основному тка-

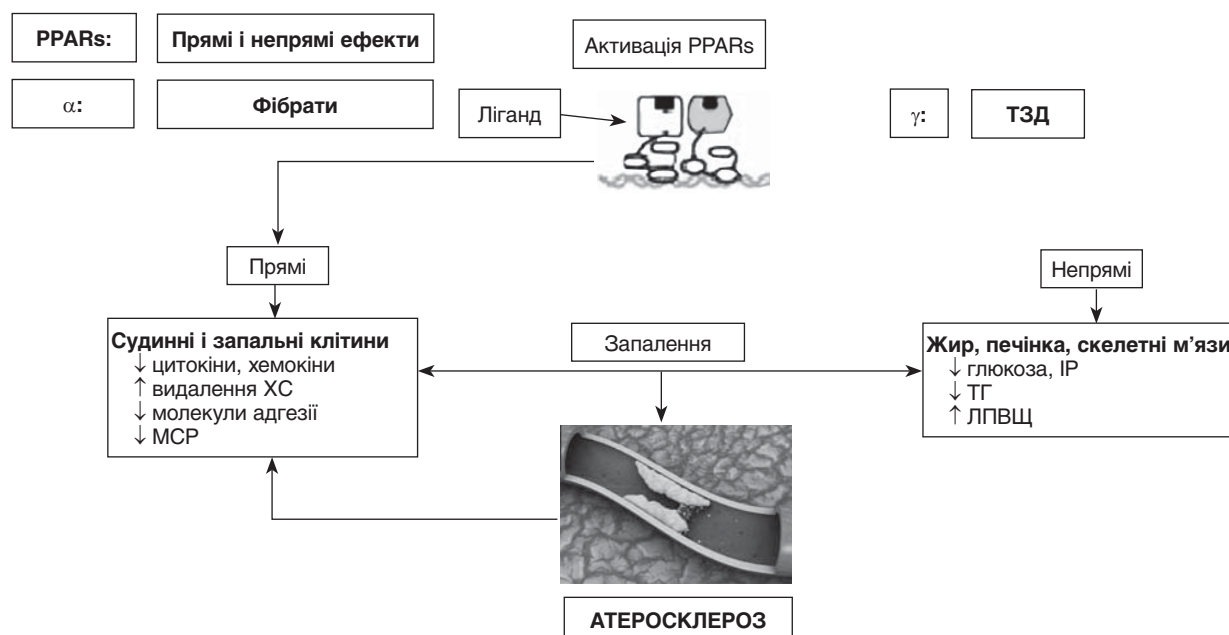


Рис. 2. Метаболічні ефекти лігандів (фібрів і тіазолідиндіонів — ТЗД)

ТГ — тригліцериди, MCP — моноцитарний хемоатрактантний білок, ЛПВЩ — ліпопротеїди високої щільності, ІР — інсулінорезистентність, ХС — холестерин

нинами з високим рівнем катаболізму ЖК — печінка, мозок, бурий жир, біла жирова тканина, нирки, серце, скелетні м'язи. PPAR α регулює гени, відповідальні за метаболізм ЖК, і забезпечує баланс між ЖК клітини й метаболізмом глюкози, особливо у випадку метаболічних або фізіологічних стресів (ішемія, гіпертрофія міокарда, серцева недостатність та ІР). PPARs здатні зв'язувати різні ліганди, зокрема продукти метаболізму ЖК, похідні простагландину J, фармакологічні агенти (фібрати, тіазолідиндіони (ТЗД), окремі сартани); у результаті досягаються різні ступені активації рецепторів [3, 9, 20, 41].

За наявності лігандів PPARs зв'язуються з регуляторними елементами, такими як ретиноїдні X рецептори (RXR), утворюючи з ними гетеродимери. У результаті цього зв'язку відбувається стимуляція транскрипційної активності генів ліпогенезу, ліполізу й метаболізму глюкози, процесів, що знижують атерогенність ліпідного профілю, підвищують чутливість до інсуліну та здійснюють протизапальні ефекти [19, 48] (рис. 2).

Механізм, за допомогою якого проліфератор пероксисом (PPRE) регулює експресію генів, здійснюється через гетеродимерний комплекс PPAR/RXR, який зв'язується з відповідним елементом PPRE (класичний механізм). Зв'язування агоністів зі специфічними центрами PPARs викликає конфірмаційні зміни рецепторів, які забезпечують взаємодію з транскрипційними ко-активаторами. Навпаки, зв'язування з анта-

гоністами веде до конфірмацій, які забезпечують сполучення з ко-репресорами [5].

PPAR: RXR гетеродимер може зв'язуватися з PPREs в умовах відсутності ліганду. Хоча транскрипційна активація залежить від лігандзв'язаного PPAR-RXR, наявність нелігандованого PPAR-RXR у PPRE має ефекти, що змінюються залежно від промотора й типу клітин. Наприклад, для деяких генів — мішеней PPAR γ в адипоцитах нелігандовані гетеродимери PPAR γ -RXR притягують комплекси ко-репресорів, викликаючи активну репресію, тоді як для інших генів ко-репресори не залучаються нелігандованими гетеродимерами PPAR γ -RXR.

PPARs стимулюють експресією ліпопротеїніпази (ЛПЛ) і модулюють ліпопротеїновий профіль. PPAR α відповідає за зворотний транспорт холестерину (ХС), активуючи експресію генів акцепторів ХС — аполіпопротеїнів (апо) АІ і апоАІІ [14, 15], які формують ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ). Їх функція полягає в перенесенні ХС від хіломікронів і ремнантів ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) у печінку. Вплив PPAR α на ліпопротеїни здійснюється через стимуляцію окислення ЖК і протидіє проатерогенному стану за умов високого рівня ТГ і низького рівня ЛПВЩ в сироватці крові [21]. Експресія PPAR α виявлена в ендотеліальних клітинах (ЕК), моноцитах/макрофагах і гладеньком'язових клітинах (ГМК) судин [32, 49]. В ЕК активація PPAR α лігандами зменшує

Таблиця 1. Метаболічні ефекти ізоформ PPARs в організмі [5]

PPARs	Метаболічні ефекти	Судинна та протизапальна дія
PPAR α	<p><i>Печінка:</i> \uparrowокислення ВЖК, \uparrowЛПНЩ, \uparrowкліренс ТГ (ЛПЛ), \uparrowкатаболізм ХС, \uparrowкетогенез, \uparrowглюконеогенез, \downarrowЛПДНЩ — ТГ, \downarrowмщЛПНЩ, \downarrowПЛ</p>	<p>\downarrowЗапалення, плазма: \uparrowЛПНЩ, \downarrowдисліпідемія, \downarrowТГ, \downarrowapoCIII, \downarrowмщЛПНЩ. <i>Кровоносні судини:</i> \uparrowЗТХ, \downarrowвідповідь на запалення. <i>ГМК:</i> \uparrowНО-1, \uparrowр^{ІНКα}, \downarrowпроліферація та міграція, \downarrowІЛ-6, \downarrowNF-κB, \downarrowCOX-2, \downarrowp38MAPK, \downarrow6-кето-PGF1α, $\downarrow$$\beta$5інтегрин, \downarrowsPLA₂-IIA. <i>ЕК:</i> \uparroweNOS, \uparrowFATP, \uparrowCu,Zn-SOD, \downarrowVCAM-1, \downarrowTF, \downarrowMCP-1, \downarrowET-1, \downarrowICAM-1, \downarrowAP-1, \downarrowNF-κB, \downarrowVEGFR2, \downarrowIL-8, \downarrowзалучення лейкоцитів. <i>Моноцити/макрофаги:</i> \uparrowНО-1, \uparrowCPT-1, \uparrowCLA-1, \uparrowABCA1, \uparrowNPC1, \uparrowNPC2, \uparrowRCT, \downarrowiNOS, \downarrowMMP9, \downarrowTF, \downarrowглікозовані ЛПНЩ, \downarrowостеопонтин, \downarrowJNF-α, \downarrowЛПЛ, \downarrowІЛ-2, \downarrowIFNγ, \downarrowзапальні сигнали, \downarrowзапасання ліпідів</p>
PPAR β/δ	<p><i>М'язи:</i> \uparrowокислення ВЖК, \downarrowзапасання ТГ, перемикач використання глюкози на ЖК, зміна оксидативної здатності скелетних м'язів</p>	<p>\downarrowЗапалення, плазма: \uparrowХС ЛПВЩ, \downarrowгіперглікемія, \downarrowТГ, \downarrowХС ЛПНЩ, \downarrowapoB, \downarrowMCP-1, \downarrowICAM-1, \downarrowVCAM-1, \downarrowФНП-α, \downarrowАТІІ-стимульований синтез колагену, \downarrowвідповідь макрофагів на атерогенні цитокини, \downarrowтрансміграція моноцитів, \downarrowсигналу хемоатрактантів у судинній стінці, \downarrowгенів запалення, \uparrowжиттєздатність ЕК, \downarrowпроліферація ГМК, \uparrowABCA1</p>
PPAR γ	<p><i>Адиозна тканина:</i> \uparrowадипонектин, \uparrowадипогенез, \uparrowрезистин, \downarrowФНП-α, \downarrowзапасання ЖК <i>Печінка:</i> \uparrowзапасання ЖК</p>	<p>\downarrowЗапалення, \uparrowЗТХ <i>ГМК:</i> \downarrowпроліферація та міграція, \downarrowрецептори АТІІ, \downarrowапоптоз <i>ЕК:</i> \downarrowендотеліальна дисфункція, \downarrowендотелін, \downarrowхемокіни (ІЛ-9, MCP-1), \downarrowмолекули адгезії (VSMC-1, ICAM-1), \downarrowNF-κB, \downarrowAP-1. <i>Моноцити/макрофаги:</i> \downarrowзапальних цитокинів (ІЛ-1β, ІЛ-6, iNOS, ФНП-α), \downarrowM1/M2 макрофаги, \downarrowвихід ліпідів</p>

Примітка. \downarrow — зниження; \uparrow — збільшення; COX — циклооксигеназа; ЕК — ендотеліальні клітини; eNOS — ендотеліальна синтаза окису азоту; ET — ендотелін; FATP — протеїн, що транспортує жирні кислоти; ВЖК — вільні жирні кислоти; ПЛ — печінкова ліпаза; НО — гемоксигенази; iNOS — індукційна синтаза окису азоту; ЛПЛ — ліпопротеїноліпаза; ABCA1 — АТФ-зв'язаний касетний протеїн; М1 — макрофаги, що активуються класичним шляхом; М2 — макрофаги, що активуються альтернативно; MCP — хемотаксичний протеїн моноцитів; MMP — матриксна металопротеїназа; PPAR — рецептор, що активується проліфератором пероксисом; ЗТХ — зворотний транспорт холестерину; мщЛПНЩ — маленькі щільні ЛПНЩ; SOD — супероксиддисмутаза; TF — тканинний фактор; ТГ — тригліцериди; ГМК — гладеньком'язові клітини, ІЛ — інтерлейкін, ПЛ — печінкова ліпаза, ФНП- α — фактор некрозу пухлини-альфа.

запалення шляхом залучення запальних клітин, а саме: молекул адгезії — адгезивної молекули-1 судинного ендотелію (ICAM-1), інтрацелюлярної адгезивної молекули-1 (VCAM-1) і моноцитарного хемоатрактантного білка-1 (MCP-1) [35]. PPAR α має стосунок до адгезії лейкоцитів (запальні клітини) до ЕК. Крім того, ліганди PPAR α пригнічують синтез потужного вазоконстриктора й індуктора проліферації ГМК ендотеліну (ET)-1 в ЕК через репресію чинника транскрипції AP-1 [5]. PPAR α експресуються в запальних клітинах при АС, наприклад моноцитах, лімфоцитах, диференційованих макрофагах і в макрофагах АС бляшки. У макрофагах активація PPAR α лігандами пригнічує експресію індукційної NO синтази й синтез тканинних факторів, секрецію матриксної металопротеїнази-9 і ФНО- α [41].

Активовані лігандами PPARs стимулюють і пригнічують різні компоненти запальної відповіді. Ліганди PPAR β/δ активують ко-репресор BCL-6, пригнічують активність NF- κ B та ERK1/2, індукують протизапальні та антиоксидантні гени. У зонах запалення ліганди PPAR β/δ знижують експресію адгезивних молекул ICAM-1, VCAM-1, E-селектину, прозапальних цитокинів (ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-1 β , інтерферон — IFN γ), хемо-

кінів (MCP-1, -3, -5, MIP1 α) та рецепторів хемокінів (CCR2) [8]. PPAR β/δ та їх ендogenous ліганди індукуються у відповідь на пошкодження й викликають міграцію кератиноцитів (інтегриноподібна кіназа та Akt шляхи). Антиоксидантні мішені супероксиддисмутаза (SOD), каталаза й тіоредоксин (CAT) також індукуються лігандами PPAR β/δ . Агоністи PPAR α пригнічують такі фактори транскрипції, як NF- κ B, AP-1, GATA та NFAT, що індукують гени, відповідальні за розвиток запалення та гіпертрофію серця [25, 37].

Ліганди PPAR α (фібрати, WY14,643) пригнічують продукцію цитокинів Т-хелперами 1 (IFN γ , ІЛ-2, ІЛ-17) та індукують Th2 цитокини Т-хелперів 2 (ІЛ-10, ІЛ-4, ІЛ-5) (рис. 3).

PPARs становлять собою фізіологічні сенсори, що диференціюють різні стресові ситуації і останнім часом вважаються мішенями для інноваційної терапії багатьох захворювань. PPAR γ контролює диференціацію адипоцитів і збереження ліпідів та слугує мішенню для препаратів, що знижують ІР при ЦД2 (ТЗД, фібрати — помірні агоністи, окремі сартани) [1].

Клінічно доведено, що ТЗД ефективно знижують тиск крові в осіб із ЦД2, а також знижують периферичну резистентність в експериментальних моделях гіпертензії, знижуючи тиск крові

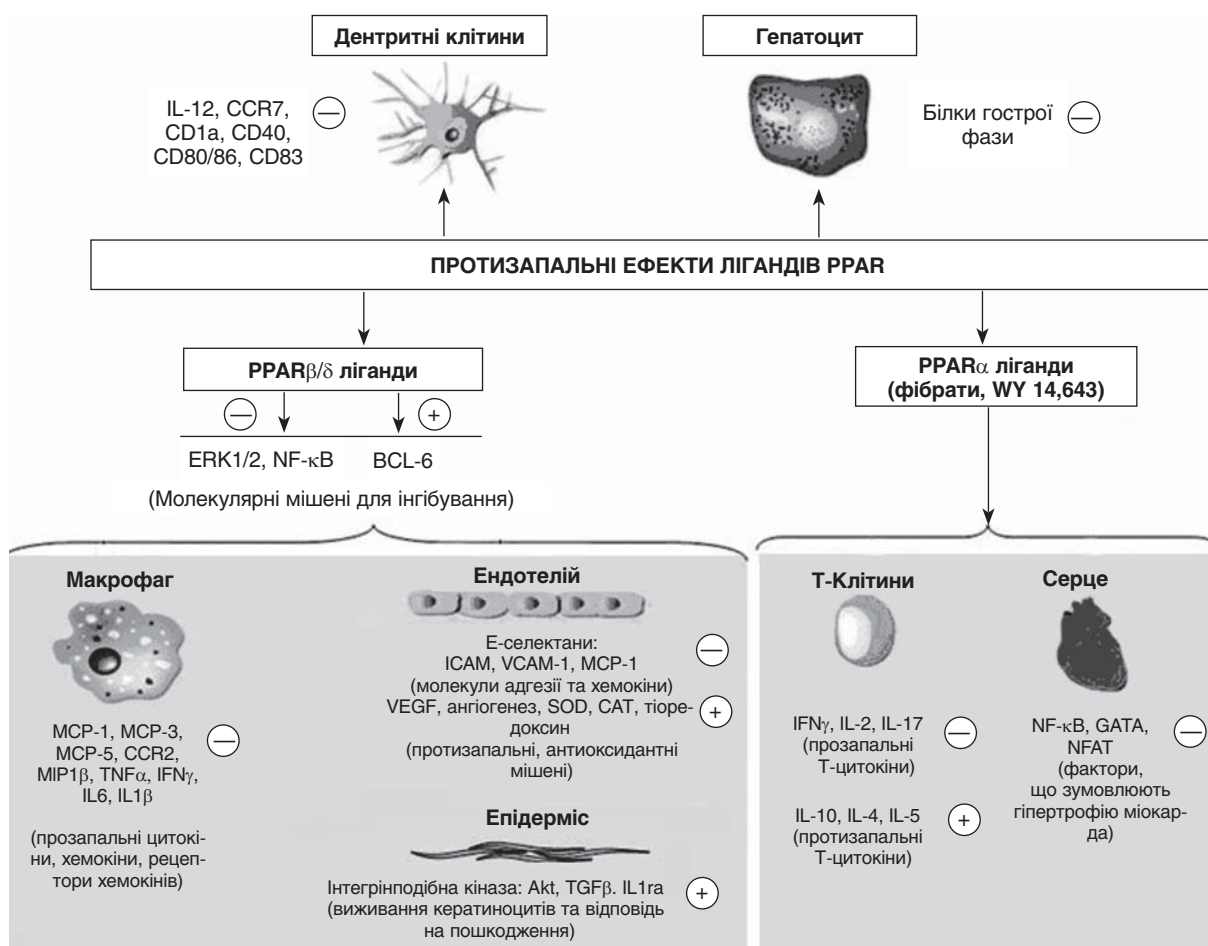


Рис. 3. Протизапальні ефекти лігандів PPARs. Клітинні мішені протизапальної дії PPARs активуються ендогенними та синтетичними лігандами (позитивна регуляція [+]; негативна регуляція [-])

[10, 11]. Антигіпертензивні ефекти ТЗД здійснюються через ендотелій судин [20, 21, 40] і через пригнічення кальцієвих каналів L-типу ГМК [27]. Фібрати покращують функцію ендотелію при гіпертонії, знижують тиск у пацієнтів з гіпертригліцеридемією [39].

Гіпотензивні ефекти PPARs

При ожирінні адипозна тканина синтезує та експресує компоненти РААС, що потенційно сприяє розвитку гіпертензії та судинних ускладнень і діє як довготривалий регулятор тиску крові та об'єму інтерстиційної рідини [43].

Ангіотензин II (АТІІ) виступає ключовим ефектором РААС, який підвищує тиск крові через констрикцію кровоносних судин та збільшення секреції альдостерону, вивільнення катехоламінів, активацію симпатичних нервів і міокардіальну контрактильність.

Ще одна важлива властивість АТІІ — стимулювання продукції адипокінів, що регулюють серцево-судинну систему й чутливість до інсу-

ліну. Це засвідчує, що пригнічення РААС попереджає розвиток діабету і МС [26].

Циркулюючий і локальний АТІІ регулює метаболізм жирової тканини через рецептори АТІІ першого типу (АТІІ1), що локалізовані в адипоцитах, і відповідає за диференціації адипозної тканини. АТІІ посилює експресію й секрецію лептину геном ожиріння (*ob*) і вивільнення прозапальних цитокинів, а також знижує рівень інсулінчутливого і протизапального адипонектину в плазмі [31].

Експресія генів, що регулюються PPARs, також може впливати на функцію РААС. Згадані ліганди PPAR γ змінюють судинний тонус і загальний об'єм рідини [42, 47]. Припускають, що PPAR α також здатні впливати на системний систолічний тиск крові, модулювати РААС (рис. 4) [36].

Сартани — помірні агоністи PPAR γ

Властивості агоністів PPAR γ також характерні для деяких гіпотензивних засобів — блокаторів АТІІ1 [2, 12]. Результати завершених експериментальних досліджень ефектів блокаторів АТІІ1 свідчать про підвищення чутливості тканин до

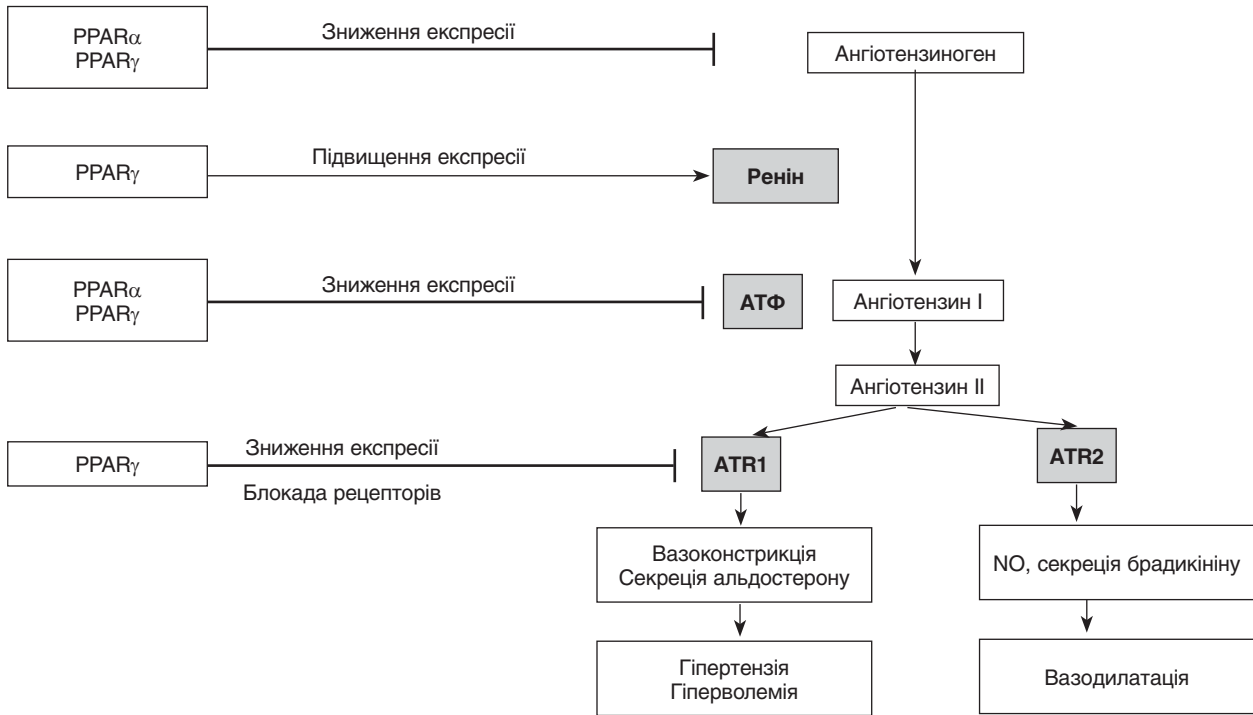


Рис. 4. Модульовальна роль PPARs ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Активація PPAR γ сприяє продукуванню реніну, але гіпертензивні ефекти зменшуються в результаті зниження утворення АТІІ, ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) та експресії гена АТ-1. Блокада АТ1 супроводжується посиленням вазодилатаційних ефектів АТ2

інсуліну. Ефект здійснюється через стимуляцію PPAR γ жирової, м'язової тканини, а також гепатоцитів, і подібний за дією до пероральних гіпоглікемічних препаратів.

Розглядають два механізми залучення сартанів у систему рецепторів PPAR γ . Сартани селективно блокують АТ1, що призводить до стимуляції рецепторів АТІІ другого типу (АТ2) і PPAR γ . Стимулювання PPAR γ супроводжується гіполіпідемічними ефектами сартанів (ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ) та підвищенням ХС ЛПВЩ. Антидіабетичний ефект сартанів полягає у збільшенні потоку крові в м'язах, зниженні симпатичної активності, посиленні інсулінового сигналу. Крім цього, блокатори рецепторів АТІІ сприяють ремоделюванню жирової тканини, знижуючи сироваткову концентрацію ВЖК і збільшуючи експресію адипонектину, що підвищує чутливість тканин до інсуліну. Лікування високими дозами телмісартану зменшує рівень інсуліну в плазмі та ІР, але ці ефекти не пов'язані з посиленням експресії адипонектину [7]. Телмісартан у рекомендованих для лікування АГ концентраціях тільки на 30 % порівняно з повними агоністами стимулює транскрипційну активність PPAR γ . В ЕК телмісартан інгібує експресію ФНО- α , індуковану ядерним фактором каппаВ

(NF- κ B). Протизапальний ефект телмісартану реалізується через АТ1 [45].

Олмесартан значно знижує розміри адипоцитів у щурів на фруктозній дієті й покращує толерантність до глюкози. Блокада РААС валсартаном підвищує захват інсуліну скелетними м'язами і зменшує зростання концентрації глюкози в плазмі [7, 17].

Takeda Pharmaceuticals провели другу і третю фази клінічних випробувань наступних поколінь сартанів: азилсартану (ТАК-536) і його похідного азилсартану медоксомилу (ТАК-491) у пацієнтів з АГ. Потужний антагоніст рецепторів АТ1 азилсартан структурно схожий з кандесартаном. На моделі мишей з діабетом показано, що навіть дуже низькі дози азилсартану значно підвищують експресію гена PPAR γ в адипозній тканині [28].

Інший компонент з бівалентною фармакологією антагонізму АТ1 і частковим агонізмом PPAR γ антагоніст АТ1 — PF03838135 набагато ефективніше знижує ІР порівняно з телмісартаном. За ефектом він порівнянний з повним агоністом PPAR γ — піоглітазоном, але позбавлений його побічної дії — підвищення ваги [28].

Таким чином, блокатори АТ1 можуть нівелювати вплив активації PPAR γ на збільшення ваги й паралельно з цим зберігати позитивний метаболічний ефект. Використання різних сартанів,

Таблиця 2. Ендогенні ліганди, подвійні/пан-агоністи PPARs, що проходять різні фази доклінічних та клінічних випробувань

PPAR α	PPAR γ	PPAR β/δ
<i>Жирні кислоти</i>		
Докагексаноєва кислота Арахідонова кислота Насичені ЖК (C6-C18) (слабкі) 15деоксид ^{12,14} PGJ ₂	Докагексаноєва кислота Арахідонова кислота	Насичені ЖК (C6-C18) (дуже слабкі) Насичені ЖК (C6-C18) (слабкі)
<i>Ейкозаноїди</i>		
15d-PGJ ₂ , PGJ ₂ , простациклін (PGI ₂), PGA1/2, PGB ₂ , 8-(R)HETE, 8-HEPE, 8-(R)HETE, 8-(S)HETE, 12-HETE, 9-(R/S)HODE, LTB ₄ , 13-(R/S)HODE, 20,8,9-HEET, 20,11,12-HEET, 20,14,15-HEET	15d-PGJ ₂ , PGJ ₂ , PGA1/2, 8-(R)HETE, 8-HEPE, 8-(S)HETE, 15-HETE, 9-(R/S)HODE, 13-(R/S)HODE, 13-(S)HrODE, 9-охоODE, 13-охоODE	15d-PGJ ₂ , PGJ ₂ , простациклін (PGI ₂), PGB ₂
Клофібрат, фенофібрат, безафібрат, гемфіброзил WY14643 (експериментальний етап) LY518674 (фаза II) AVE8134 (фаза II) GW590735 (фаза II) DRF-10945 (перлекан), (фаза II) GW7647 (експериментальний етап) GW9578 (експериментальний етап)	Розіглітазон, піоглітазон, роглітазон, сиглітазон (експериментальний), Балаглітазон (фаза III) Рівоглітазон (CS-011) (фаза II/III), не-ТЗД PPAR γ агоністи (доклінічні) RWJ-348260 (доклінічні) Деривати індолу (доклінічні) Сполука (14с) S 26948 (доклінічні)	GW 501516 (фаза II) GW 0742 (експериментальний етап) L-165041 (експериментальний етап)
Мураглітазар (призупинені), навеглітазар (фаза II, призупинені), рагаглітазар (фаза II, призупинені), тезаглітазар (фаза III, призупинені), МК-0767/KRP-297 (призупинені), фарглітазар (призупинені), іміглітазар (призупинені), AZD 6610 (призупинені), алеглітазар (фаза II), піоглітазон (CS038) (фаза II), AVE0847 (фаза II)	T913659 (експериментальний етап) GW2433 (експериментальний етап)	
T913659 (експериментальний етап) GW2433 (експериментальний етап)	Сполука 23, Сполука 20, дериват пропіонової кислоти (доклінічні)	
Сіпоглітазар (фаза III, призупинені), нетоглітазар (фаза II), соделглітазар (призупинені), GW-625019 (фаза II, призупинені), індеглітазар (фаза II, призупинені), LY465608 (доклінічні), DRL 11605 (доклінічні)		

Примітка. EYLA — ейкозатетраєнова кислота; HEET — гідроксиєпоксиєйкозатрієнова кислота; HEPE — гідроксиєйкозапентаєнова кислота; HETE — гідроксиєпоєйкозатетраєнова кислота; HODE — гідроксиоктадекадієнова кислота; HrODE — гідропероксиоктадекадієнова кислота; ЖК — жирні кислоти.

які характеризуються помірним або більш специфічним способом дії (модифікувальним) на PPAR γ дає змогу досягти потужнішого метаболічного й серцево-судинного захисту.

Комбіновані PPAR α /PPAR γ агоністи

Вважають, що метаболічні ефекти обох рецепторів (PPAR α і PPAR γ) будуть сприятливішими в корекції ДЛП та модуляції судинного тону. У зв'язку з цим розробляють препарати, яким притаманна дія подвійних агоністів. Дані доклінічних досліджень свідчать про ефективність таких заходів у зниженні ІР, покращенні метаболізму ЖК, ліпідів, утилізації глюкози. Клінічні дослідження рагаглітазару (фаза II) та тезаглітазару (фаза III клінічних досліджень) підтверджують сприятливий вплив препаратів на чутливість до інсуліну, рівень ЛПВЩ, ТГ. Водночас відзначають побічні

ефекти (підвищення маси тіла, набряки, серцева недостатність). З огляду на це дослідження були призупинені (табл. 2) [5].

Агоністи PPAR α більшою мірою коректують ДЛП, тоді як потужні активатори PPAR γ , наприклад ТЗД, покращують ІР.

У багатоцентровому подвійному сліпому плацебо-контрольованому випробуванні ефект подвійного агоніста мураглітазару PPAR α/γ призводив до зниження глікозованого гемоглобіну, глюкози натще, інсуліну, С-реактивного білка, ТГ, ЗХС і ХС ЛПНЩ та апоВ. Рівень ХС ЛПВЩ підвищувався, знижувався ризик розвитку ССЗ порівняно з плацебо або застосуванням піоглітазону. Проте, подібно до інших агоністів PPAR γ , мураглітазар збільшує вагу тіла і призводить до розвитку набряків. Дослідження були припинені [24].

Як і агоністи PPAR γ , фібрати (агоністи PPAR α), окрім позитивного впливу на метаболізм, демонструють протизапальні властивості, знижуючи рівень циркулюючих системних медіаторів запалення, таких як ET-1, інтерлейкін-6, С-реактивний білок, ФНП- α та (IFN)- γ (табл. 2). Безафібрат, на відміну від інших фібратів, активує всі три типи рецепторів PPARs і належить до неселективних помірних, порівняно з ТЗД, фармакологічних агоністів рецепторів. Безафібрат має потенціал для безпосереднього поліпшення чутливості до інсуліну через активацію PPAR γ , попереджує розвиток діабету серед осіб із надмірною вагою на 42 % ефективніше порівняно з іншими препаратами, рекомендованими при ІР. Безафібрат не зумовлює набряків і не збільшує вагу на відміну від повних агоністів PPARs, що дає підстави для його застосування у випадку жирової печінки, МС, ЦД2 — станах, пов'язаних з ІР [39].

Фенофібрат, крім гіполіпідемічних властивостей, має здатність підвищувати рівень адипонектину плазми на 15 % і чутливість до інсуліну. Особливість гіполіпідемічного ефекту фенофібрату полягає в зниженні на 23 % кількості маленьких щільних часточок ЛПНЩ (мцЛПНЩ) з атерогенними властивостями, не впливаючи на рівень ХС ЛПНЩ звичайної щільності [23]. Один з декількох потенційно небажаних ефектів фібратів — підвищення рівня гомоцистеїну через PPAR α -залежні механізми. Проте клінічні наслідки цього ефекту, за даними досліджень Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS), неоднозначні, тому що зростання рівня гомоцистеїну, спричинене фенофібратом, не впливало на зниження просвіту судин або клінічні події [13].

Селективні модулятори PPAR γ

Нещодавно введено термін «селективні помірні агоністи PPAR» (SPPARMs), до яких належить група препаратів з деференційованими генорегуляторними властивостями, що модифікують PPAR-специфічні ліганди. Деякі із SPPARMs перебувають на стадії клінічних випробувань [5].

SPPARMs розмежовують ефекти PPAR γ на метаболізм ліпідів і глюкози, а також на різні системи (імунна, серцево-судинна). Селективна дія SPPARMs залежить від різних структурних змін, що відбуваються в області зв'язування ліганду з рецептором. Ці зміни дозволяють залучати різні комплекси ко-факторів, які здатні впливати на активацію або репресію специфічних груп генів — мішеней у різних тканинах [44]. Галофенат вважають оптимальним модулятором, який зберігає здатність підвищувати чутли-

вість до інсуліну, але з мінімальною адипогенною активністю і з меншим ефектом на вагу. Крім зниження ТГ і сечової кислоти, галофенат істотно знижує рівень глюкози натще. Галофенат безпосередньо зв'язується з PPAR γ і виявляє властивості помірної агоніста (максимальна активність відповідає 10–15 % активності розіглітазону). Порівняно з розіглітазоном галофенат не індукує гени, що відповідають за зберігання і транспорт ЖК (FABP4, CD36, G γ C і PEPCK) [5].

Метаглідазен (MBX-102) — (-) енантіомер галофенату (фаза II клінічних випробувань). Метаглідазен, подібно до галофенату й до SPPARM, має антидіабетичну й гіполіпідемічну активність [6]. На відміну від розіглітазону, метаглідазен демонструє помірну здатність підвищувати адипогенез і більшою мірою індукує гени — мішені PPAR γ , що забезпечують захоплення, синтез і зберігання ЖК в адипоцитах. У пацієнтів із ЦД2, які отримують інсулін і метаглідазен, відзначається ефективність, схожа з комерційними ТЗД (Actos — піоглітазон і Avandia — розіглітазон), але при цьому надбавка у вазі й набряки обмежені [50], що характеризує метаглідазен як оптимальний SPPARM з поліпшеним профілем безпеки порівняно з ТЗД.

Останнім часом досліджувалися нові SPPARM з різною потужністю й селективністю. Більша частина цих сполук перебувають на доклінічній фазі дослідження. Тільки три сполуки MBX-102, MBX-2044 і INT-131 вивчені до фаз II/III клінічних іспитів. MBX-2044 виявив потужніші, ніж MBX-102, метаболічні функції. INT-131 ефективніший, ніж розіглітазон, у зниженні глюкози плазми, інсуліну, ТГ, ВЖК та індукованій глюкозою секреції інсуліну [5]. Терапевтична ефективність, клінічне значення й токсичність цих сполук іще остаточно не з'ясована.

Висновки

Абдомінально-вісцеральне ожиріння розглядають як один із ключових компонентів МС і прогресування ІР та пов'язаних із нею метаболічних порушень. МС удвічі збільшує серцево-судинний ризик і у п'ять разів — ризик ЦД2 [20]. Ліганди PPAR γ нормалізують метаболічні зміни при стані ІР, тим самим знижують ризик розвитку АС, покращують функцію судинного ендотелію і зменшують запалення. ТЗД підвищують чутливість тканин до інсуліну, корегують порушення вуглеводного й ліпідного обміну, але їх застосування в клінічній практиці обмежене, тому що в 15 % випадків супроводжується затримкою рідини, серцевою недостатністю. Помірний агонізм PPAR γ і неповний антагонізм рецепторів ATR1

забезпечує оптимальний підхід у корекції метаболічних порушень. Диференційоване використання різних сартанів дасть змогу досягти потужнішого метаболічного й серцево-судинного захисту. Дослідження лігандів PPAR γ з помірним або більш специфічним (модифікувальним) спо-

собом дії — важливий напрямок у корекції ДЛП, IP і ЦД2. Клінічні дослідження останніх років підтверджують, що SPPAR γ Ms ефективні в корекції метаболічних порушень, характерних для IP, але позбавлені побічних ефектів ТЗД (набряки, підвищення ваги).

Список літератури

1. Бабак О.Я., Ярмыш Н.В., Кравченко Н.А. Перспективы и безопасность применения агонистов и селективных модуляторов активности PPARs в коррекции метаболических нарушений, связанных с инсулинорезистентностью // Укр. терапевт. журн.— 2010.— № 3.— С. 7—14.
2. Кравченко Н.А., Войтенко Е.И. Эффективность ингибиторов РААС в повышении чувствительности к инсулину, снижении риска диабета, жировой печени, фиброза печени // Проблеми ендокринної патології.— 2011.— № 3.— С. 95—100.
3. Кравченко Н.А., Ярмыш Н.В. Роль PPARs и его изоформ при метаболических нарушениях, связанных с инсулинорезистентностью и диабетом // Цитология и генетика.— 2011.— Т. 42.— № 3.— С. 73—79.
4. Сиренко Ю.Н., Рековец О.Л., Савицкий С.Ю. Влияние антигипертензивных препаратов различных классов на состояние инсулинорезистентности у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом // Укр. кардіол. журн.— 2006.— № 4.— С. 39—46.
5. Azhar S. Peroxisome proliferator-activated receptors, metabolic syndrome and cardiovascular disease // *Future Cardiol.*— 2010.— Vol. 6, N 5.— P. 657—691.
6. Balint B.L., Nagy L. Selective modulators of PPAR activity as new therapeutic tools in metabolic diseases. *Endocr. Metab. // Immune Disord. Drug Targets.*— 2006.— Vol. 6.— P. 33—43.
7. Basile J.N. Antihypertensive therapy, new-onset diabetes, and cardiovascular disease // *International Journal of Clinical Practice.*— 2009.— Vol. 63, N 4.— P. 656—666.
8. Bishop-baily D., Bystrom J. Emerging roles of peroxisome proliferator-activated receptor- β/δ in inflammation // *Pharmacol. Ther.*— 2009.— Vol. 124.— P. 141—150.
9. Blaschke F., Takata Y., Caglayan E. et al. Obesity, peroxisome proliferator activated receptor, and atherosclerosis in Type 2 diabetes // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2006.— Vol. 26.— P. 28—40.
10. Chang F., Jaber L.A., Berlie H.D. et al. Evolution of peroxisome proliferator-activated receptor agonists // *Ann. Pharmacother.*— 2007.— Vol. 41.— P. 973—983.
11. Chen X., Osborne M.C., Rybczynski P.J. et al. Pharmacological profile of a novel, non-TZD PPAR γ agonist // *Diabetes Obes. Metab.*— 2005.— Vol. 7.— P. 536—546.
12. Clasen R., Schupp M., Foryst-Ludwig A. et al. PPAR γ activating angiotensin type-1receptor blockers induce adiponectin // *Hypertension.*— 2005.— Vol. 46.— P. 137—143.
13. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the diabetes atherosclerosis intervention study, a randomised study // *Lancet.*— 2001.— Vol. 357.— P. 905—910.
14. Duval C., Muller M., Kersten S. PPAR α and dyslipidemia // *Biochim. Biophys. Acta.*— 2007.— Vol. 1771.— P. 961—972.
15. Fruchart J.C. Peroxisome proliferator-activated receptor- α (PPAR α): at the crossroads of obesity, diabetes and cardiovascular disease // *Atherosclerosis.*— 2009.— Vol. 205.— P. 1—8.
16. Gideon R. Hajer, Timon W. van Haeften, Frank L.J. Visseren Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases // *European Heart Journal.*— 2008.— Vol. 29.— P. 2959—2971.
17. Giles T.D., Oparil S., Silfani T.N. et al. Comparison of increasing doses of olmesartan medoxomil, losartan potassium, and valsartan in patients with essential hypertension // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).*— 2007.— Vol. 9.— P. 187—195.
18. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement // *Circulation.*— 2005.— Vol. 112.— P. 2735—2752.
19. Gurevich I., Flores A.M., Aneskievich B.J. Corepressors of agonist bound nuclear receptors // *Toxicol. Appl. Pharmacol.*— 2007.— Vol. 223.— P. 288—298.
20. Hamblin M., Chang L., Fan Y. et al. PPARs and the cardiovascular system // *Antioxid. Redox Signal.*— 2009.— Vol. 11.— P. 1—38.
21. Hennuyer N., Tailleux A., Torpier G. et al. PPAR α , but not PPAR γ , activators decrease macrophage-lawn atherosclerotic lesions in a nondiabetic mouse model of mixed dyslipidemia // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*— 2005.— Vol. 25.— P. 1897—1902.
22. Hidekuni Inadera The usefulness of circulating adipokine levels for the assessment of obesity-related health problems // *Int. J. Med. Sci.*— 2008.— Vol. 5.— P. 248—262.
23. Keech A., Simes R.J., Barter P. et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with Type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomized controlled trial // *Lancet.*— 2005.— Vol. 26.— P. 1849—1861.
24. Kendall D.M., Rubin C.J., Mohideen P. et al. Improvement of glycemic control, triglycerides, and HDL cholesterol levels with muraglitazar, a dual (α/γ) peroxisome proliferators activated receptor activator, in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a double-blinded, randomized, pioglitazone-comoartative study // *Diabetes Care.*— 2005.— Vol. 29.— P. 1016—1023.
25. Kilgore K.S., Billin A.N. PPAR β/δ ligands as modulators of the inflammatory response // *Curr. Opin. Investig. Drugs.*— 2008.— Vol. 9.— P. 463—469.
26. Kobori H., Nangaku M., Navar L.G., Nishiyama A. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease // *Pharmacological Reviews.*— 2007.— Vol. 59, N 3.— P. 251—287.
27. Komers R., Vrana A. Thiazolidinediones—tools for the research of metabolic syndrome X // *Physiological Research.*— 1998.— Vol. 47, N 4.— P. 215—225.
28. Kurtz T.W., Klein U. Next generation multifunctional angiotensin receptor blockers // *Hypertension Research.*— 2009.— Vol. 32.— P. 826—834.
29. Levesque J., Lamarche B. The metabolic syndrome: definitions, prevalence and mangement // *J. Nutrigenet. Nutrigenomics.*— 2008.— Vol. 1.— P. 100—108.
30. Lim Soo, Despres Jean-Pierre, Kwang Kon Koh. Prevention of Atherosclerosis in Overweight/Obese Patients // *Circ. J.*— 2011.— Vol. 75.— P. 1019—1027.
31. Lu H., Boustany-Kari C.M., Daugherty A., Cassis L.A. Angiotensin II increases adipose angiotensinogen expression // *American Journal of Physiology.*— 2007.— Vol. 292, N 5.— P. E1280—E1287.
32. Marx N., Duez H., Fruchart J.C., Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors and atherogenesis: regulators of gene expression in vascular cells // *Circ. Res.*— 2004.— Vol. 94.— P. 1168—1178.
33. Medina-Gomez G., Gray S.L., Yetukuri L. et al. PPAR γ 2 prevents lipotoxicity by controlling adipose tissue expandability and peripheral lipid metabolism // *PLoS Genetics.*— 2007.— Vol. 3.— P. e64.
34. Misra A., Khurana L. Obesity and the metabolic syndrome in developing countries // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2008.— Vol. 93.— P. S9—S30.
35. Moraes L., Piqueras L., Bishop-Bailey D. Peroxisome proliferator-activated receptors and inflammation // *Pharmacol. Ther.*— 2006.— Vol. 110.— P. 371—385.
36. Obih P., Oyekan A. Regulation of blood pressure, natriuresis and renal thiazide/amiloride sensitivity in PPAR α null mice // *Blood Pressure.*— 2008.— Vol. 17, N 1.— P. 55—63.
37. Piqueras L., Sanz M.J., Perretti M. et al. Activation of PPAR β/δ inhibits leukocyte recruitment, cell adhesion molecule expression, and chemokine release // *J. Leukoc. Biol.*— 2009.— Vol. 86.— P. 115—122.
38. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study / P. Brindle J., Emberson M., Walker et al. // *BMJ.*— 2003.— Vol. 327.— P. 1267—1275.

39. Remick J., Weintraub H., Setton R. et al. Fibrate therapy: an update // *Cardiol. Rev.*— 2008.— Vol. 16.— P. 129—141.
40. Rizza R., Henry R., Kahn R. Commentary on the results and clinical implications of the PROactive study // *Diabetes Care.*— 2005.— Vol. 28, N 12.— P. 2965—2967.
41. Robinson E., Grieve D.J. Significance of peroxisome proliferator-activated receptors in the cardiovascular system in health and disease // *Pharmacol. Ther.*— 2009.— Vol. 122.— P. 246—263.
42. Robinson J.G. Should we use PPAR agonists to reduce cardiovascular risk? // *PPAR Research.*— 2008.— Vol. 2008.— Article ID 891425.— 13 p.
43. Roszer T., Ricote M. PPARs in the Renal Regulation of Systemic Blood Pressure // *PPAR Research.*— 2010.— Vol. 2010.— Article ID 698730.— 11 p.
44. Tenenbaum A., Motro M., Fisman E.Z. Dual and pan-peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) co-agonism: the benza-fibrate lessons // *Cardiovasc. Diabetol.*— 2005.— Vol. 14, N 4.— P. 14.
45. Vitale C., Mercurio G., Castiglioni C. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome // *Cardiovascular Diabetology.*— 2005.— Vol. 4.— P. 6.
46. Wang N., Symons J.D., Zhang H. et al. Distinct functions of vascular endothelial and smooth muscle PPAR γ in regulation of blood pressure and vascular tone // *Toxicologic Pathology.*— 2009.— Vol. 37, N 1.— P. 21—27.
47. Wyatt S.B., Winters K.P., Dubbert P.M. Overweight and obesity: prevalence, consequences, and causes of a growing public health problem // *Am. J. Med. Sci.*— 2006.— Vol. 33.— P. 166—174.
48. Yu S., Reddy J.K. Transcription coactivators for peroxisome proliferator-activated receptors // *Biochim. Biophys. Acta.*— 2007.— Vol. 1771.— P. 936—951.
49. Zandbergen F., Plutzky J. PPAR α in atherosclerosis and inflammation // *Biochim. Biophys. Acta.*— 2007.— Vol. 1771.— P. 972—982.
50. Zhang F., Clemens E.L., Gregoire F.M. et al. Metaglidase, a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor- γ modulator, preserves pancreatic islet structure and function in db/db mice // *Diabetes.*— 2006.— Vol. 55.— P. 1396—1399.

О.Я. Бабак, Г.Д. Фадеев, Н.А. Кравченко, Н.В. Ярмыш

Эффективность агонистов PPARs глитазонов, фибратов, сартанов и селективных модуляторов в снижении сердечно-сосудистого риска при ожирении

Ядерные гормональные рецепторы PPARs активируются некоторыми агонистами, включая группу сенситизеров инсулина тиазолидиндионов, некоторые сартаны и фибраты. Продемонстрированы сосудистые плеiotропные эффекты этих агонистов, независимые от их глюкозолнижающего эффекта. Показано, что агонисты PPARs снижают давление крови, возможно, подавлением ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), включая ингибирование экспрессии рецепторов ангиотензина II первого типа и ангиотензин II-опосредованных сигнальных механизмов. Агонисты PPARs также ингибируют прогрессирование атеросклероза, возможно, путем подавления РААС. В последние годы значительные средства инвестируются в развитие более эффективных специфических агонистов PPAR, двойных, пан- и частичных агонистов, а также селективных лигандов с целью охватить полный спектр метаболического синдрома.

*****O.Ya. Babak, G.D. Fadeenko, N.O. Kravchenko, N.V. Yarmish**

Efficacy of PPARs agonists glitazone, fibrates, sartans and selective modulators in the decrease of cardiovascular risk at obesity

The nuclear hormone receptor PPARs is activated by several agonists, including of the thiazolidinedione group of insulin sensitizers, same sartanes, and fibrates. Pleiotropic effects of these agonists, independent of their blood glucose-lowering effects, have been demonstrated in the vasculature. PPARs agonists have been shown to lower blood pressure, perhaps by suppressing the rennin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), including the inhibition of angiotensin II type 1 receptor expression and angiotensin II-mediated signaling mechanisms. PPARs agonists also inhibit the progression of atherosclerosis, possibly through a pathway involving the suppression of RAAS. In recent years considerable efforts have been invested in developing more effective specific PPAR agonists, and also dual, pan and partial agonists as well as selective ligands with a goal to cover the entire spectrum of metabolic syndrome.